Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics, 35, 3, 2023. (1-16)

Ferdowsi University of Mashhad

Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics

Page Journal: mechanic-ferdowsi.um.ac.ir

Society of Manufacturing Engineering of Iran

Manipulation of Breast Cell Tissue with the Aim of Calculating Young's Modulus, using Tatara Contact Theory and Atomic Force Microscopy

Research Article

Moein Taheri[1], Hamed Faraji[2], Peyman karimi[3]

DOI: 10.22067/jacsm.2023.80537.1156

1. Introduction

Nanotechnology is widely used in various fields such as construction, medicine, and compounds, especially in processes such as nanomanipulation. A general trend in this process is examining the influencing structures and parameters at the nanoscale. The submissions made in this process are performed in phases 1 and 2, each with a different purpose. Atomic force microscopy is used in various fields, such as measuring atomic forces and surface mechanical properties at the molecular level. It is also one of the most important tools at the nanoscale. Atomic force microscopy captures nanoscale images without the limitations of electrical sensing. And the ease of guidance and more scanning environment it offers researchers is one of the reasons it outperforms other scanning microscopes. One of the important applications of atomic force microscopy is the extraction of material properties, friction, magnetic behavior, and mechanical properties. Other applications include high-resolution imaging and nanoscale cutting processes. Even after the success of atomic force microscopy in materials science, chemistry and physics, applications in biology were quickly found. Some of the applications of this tool in medical science, property extraction and nanomanipulation processes are listed below. In this research, Young's modulus of breast cancer tissue was calculated using Tatara's contact model. The experimental tests carried out to draw the experimental diagram of the target tissue have been repeated 5 times. A theoretical diagram was also examined with an atomic force microscope, and created from the contact model of the tatara and the shape generated in this process. Finally, by comparing experimental and theoretical graphs and also by considering Tatara's contact model, the range of Young's modulus of breast cancer tissue has been determined.

2. Investigation of nanomanipulation process and experimental work

The parameters of the atomic force microscope have a significant impact on the results of the process. For example, in the first phase of manipulation (including the identification of influential mechanical parameters such as particle geometry, pole shape, contact model and critical force to move the particle), two critical parameters of force and time have been important. The most important factors affecting these critical parameters are the length of the pole, the length of the needle, and other dimensional characteristics of the atomic force microscope. The effects of these parameters have been qualitatively investigated in past researches.

3. Modeling using Tatara contact model

An important and fundamental point in using atomic force microscopy is to know the shape change of particles when using this microscope. It is possible to investigate this deformation through the use of contact mechanics equations. Since the type of micro/nanoparticles is the chosen target for the simulation of contact mechanics in this study of biological micro/nanoparticles, the utmost precision should be used in the selection of contact theories. Tatara's theory is related to hyperelastic bodies and is selected considering the factors affecting biological cells. Equation 3 is derived by expanding Equations 1 and 2.

$$\delta_H = \left[\frac{F}{a}\right]^{2/3} - \frac{F}{a_c} \tag{1}$$

$$\frac{1}{a_c} = \frac{(1+\nu_1)(3-2\nu_1)}{4\pi E_1 R_1} + \frac{(1+\nu_2)(3-2\nu_2)}{4\pi E_2 R_2} \tag{2}$$

$$F = a\delta_H^{3/2} + \left(\frac{3a^2}{2a_c}\right)\delta_H^2 + \left(\frac{15a^3}{8a_c^2}\right)\delta_H^{5/2} \tag{3}$$

In Equations 1 to 3, the parameters F and a represent the contact force and radius in the Tatara model, respectively. Also, ν_1 Poisson's ratio of the particle, ν_2 Poisson's ratio of the needle, E_1 modulus of elasticity of the particle, E_2 modulus of elasticity of the needle, R_1 radius of the particle, R_2 radius

*Manuscript received: January 10, 2023. Revised, January 29, 2023, Accepted, February 21, 2023.

[1].Associate Professor, Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Arak University, Arak, Iran.
Email: m-taheri@araku.ac.ir
[2] M.Sc. Student, Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Arak University, Arak, Iran..
[3] M. Sc. Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Arak University, Arak, Iran.

of the needle and δ_H penetration depth are in Tatara contact model.

4. Results

In this section, graphs of penetration depth and force versus time were first extracted to extract the modulus of breast cancer tissue. After drawing the experimental and theoretical diagrams, this section calculates the Young's modulus according to the Tatara contact model.

After preparing breast cancer tissue in the laboratory, the tissue was placed on a microscope slide and examined with an atomic force microscope. The graph in Figure 1 shows experimental results of breast cancer sample testing. The force is in nanonewtons and the penetrating power of the needle is in nanometers. The experiment was repeated five times and the experimental plot was extracted from the average.

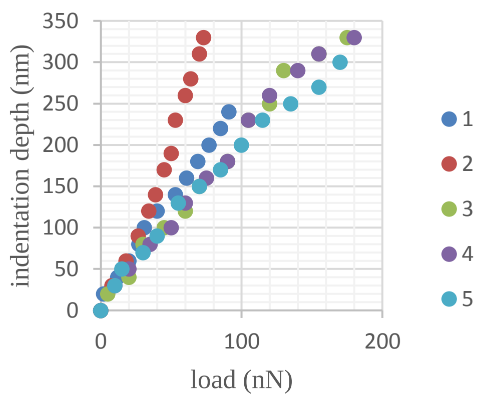


Figure 1. Atomic force microscope imaging results to determine Young's modulus of breast tissue

5. Verification

To verify the accuracy of the results obtained, a comparison of the results of this article with those of references 8 and 20 is presented in this section. References 8 and 20 use Hertzian contact model. This contact model considers the simplest contact conditions without considering adhesion forces. Due to the importance of adhesion in tissue studies, Tatara contact model was used in this study to simulate manipulation by examining experimental results. As Figure 8 shows, the Young's modulus magnitude for the Tatara model is equal to 2.25 kPa, which roughly corresponds to the Young's modulus magnitude for Hertzian contact model in both references, 1.6 and 1.23. The difference in Young's modulus values is also due to this difference in the contact model equation.

6. Conclusion

The process of nanomanipulation moves particles at the nanoscale with the aim of improving or altering the properties of materials, and also studies at the nanoscale to understand the structure and mechanical and chemical properties of cells and other tissues. It is so important that it has been introduced in various industries. It was also important in medicine. Research conducted in the fields of medicine and cancer show how important it is to know the structure of cancerous and healthy tissue for the recovery and diagnosis of this disease. The elastic modulus is one of the desirable properties for distinguishing between healthy and cancerous cells. Therefore, a second stage investigation of manipulation of biological particles was carried out in this article with the aim of extracting the elastic modulus. Reviewing previous studies and examining experimental charts obtained from atomic force microscopy imaging, we believe that Tatara contact model is suitable for this study. To ensure experimental test results, an experimental chart is created by averaging 5 tests. Finally, simulations and comparisons performed in MATLAB software calculated a range of 2–2.5 kPa values for the modulus of elasticity of breast cancer tissue according to Tatara contact model. In future studies, it is possible to present studies on the influence of different environments on the manipulation process of micro/nanoparticles, the influence of different shapes of atomic force microscope rods, and other environmental and geometric parameters.

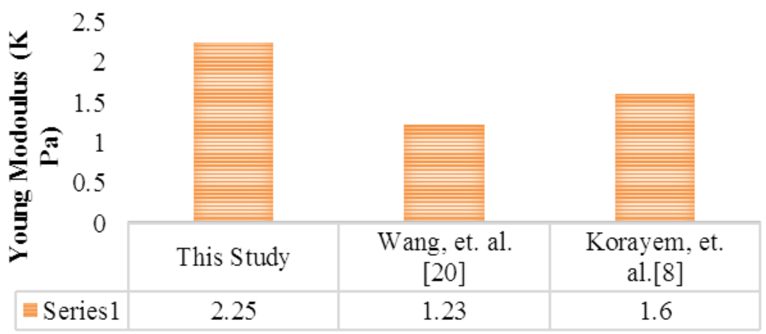


Figure 2 Comparison of validation of force values and critical time obtained from the current research with references 8 and 20

علوم کاربردی و محاسباتی در مکانیک،۳۵، ۲، ۱۴۰۲. (۱-۱۶)

علوم کاربردی و محاسباتی در مکانیک

http://mechanic-ferdowsi.um.ac.ir

انجمن مهندسی ساخت و تولید ایران

دانشگاه فردوسی مشهد

منیپولیشن بافت سلولی سینه با هدف محاسبه مدول یانگ، با استفاده از تئوری تماسی تاتارا و میکروسکوپ نیروی اتمی*

مقاله پژوهشی

معین طاهری (۱) حامد فرجی (۲) پیمان کریمی (۳)

DOI: 10.22067/jacsm.2023.80537.1156

چکیده *میکروسکوپ نیروی اتمی یک ابزار قدرتمند و دقیق برای شناسایی خواص ذرات، بررسی نیروهای بین‌مولکولی، توپوگرافی سطح و منیپولیشن ذرات در ابعاد میکرو/ نانو است. نانومنیپولیشن ازجمله فرایندهایی است که از این ابزار به‌صورت مطلوب بهره‌برداری می‌شود. امروزه با پیشرفت علم و فناوری از منیپولیشن به‌منظور ساخت‌وتولید، تغییرات در خواص مواد، ساخت قطعات پزشکی باارزش افزوده بیشتر و مواد خام کمتر، بررسی ساختار سلول‌های بیولوژیکی و بسیار موارد دیگر در مقیاس نانو استفاده می‌شود. لذا در این تحقیق به‌منظور بررسی خواص مکانیکی بافت سرطانی سینه از میکروسکوپ نیروی اتمی در طی فرایند نانومنیپولیشن استفاده‌شده است. در طی این فرایند با بررسی تغییرات ناشی از نیرو-جابه‌جایی، نمودارهای نیرو و عمق نفوذ برحسب زمان ترسیم‌شده‌اند. همچنین با توجه به اهمیت، تماس ذرات در ابعاد نانو و با در نظر گرفتن مدل تماسی تاتارا و هندسه بافت سرطانی سینه، شبیه‌سازی‌هایی در جهت استخراج مدول یانگ انجام‌شده است. همچنین به‌منظور بررسی میزان تطابق نتایج حاصل از شبیه‌سازی فرایند منیپولیشن مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی، آزمایش‌های تجربی انجام‌شده و نمودار تجربی نیز ترسیم‌شده است. درنهایت با مقایسه‌های صورت گرفته در این تحقیق و با در نظر گرفتن مدل تماسی تاتارا، محدوده ۲ تا ۲/۵ کیلو پاسکال برای مقدار بافت سرطانی سینه محاسبه‌شده است.*

واژه‌های کلیدی بافت سرطانی، مدل تماسی، نانومنیپولیشن، میکروسکوپ نیروی اتمی.

Manipulation of Breast Cell Tissue with the Aim of Calculating Young's Modulus, Using Tatara Contact Theory and Atomic Force Microscopy

Moein Taheri Hamed Faraji Peyman karimi

Abstract *Atomic force microscopy is a powerful and precise tool for identifying particle properties and studying intermolecular forces, surface topography, and particle manipulation in the micro-nano dimension. Nanomanipulation is one process that makes good use of this tool. Today, with advances in science and technology, manipulation is used to modify and manufacture the properties of materials, produce more valuable medical components and fewer raw materials, alter the structure of living cells and much more. We are working at the nanoscale. Therefore, in this study, we used atomic force microscopy to investigate the mechanical properties of breast cancer tissue during the nanomanipulation process. By considering the changes induced by the displacement force, force curves and penetration depths are plotted over time. Given the importance of nanoparticle-particle contact and the tatara contact model and breast cancer tissue geometry, simulations were performed to extract the Young's modulus. Experimental experiments and experimental charts were also performed to verify the agreement between the results of the simulation process based on atomic force microscopy. Finally, using the comparisons made in this study and considering the tatara contact model, a range of 2–2.5 kPa was calculated for breast cancer tissue volume.*

Key Words Cancerous tissue, Contact model, Nanomanipulation, Atomic force microscopy.

* تاریخ دریافت مقاله ۱۴۰۱/۱۰/۲۰ و تاریخ پذیرش آن ۱۴۰۱/۱۲/۲ می‌باشد.

(۱) نویسنده مسئول، دانشیار، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

Email: m-taheri@araku.ac.ir

(۲) دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

(۳) کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

مقدمه

فناوری نانو در حوزه‌های مختلف ازجمله صنایع ساختمانی، پزشکی، ترکیبات شیمیایی و به‌خصوص در فرایندهایی همچون نانومنیپولیشن کاربرد فراوان دارد. روند کلی این فرایند بررسی ساختار و پارامترهای مؤثر بر آن در ابعاد نانو می‌باشد. جابه‌جایی‌های صورت گرفته در این فرایند در دو فاز اول و دوم انجام‌شده و هدف از هر یک از این فازها متفاوت می‌باشد. میکروسکوپ نیروی اتمی در زمینه‌های مختلف مانند اندازه‌گیری نیروهای اتمی و خواص مکانیکی سطوح در مقیاس مولکولی کاربرد دارد و همچنین یکی از مهم‌ترین ابزارها درزمینه نانو است. میکروسکوپ نیروی اتمی تصاویر نانو را بدون محدودیت در نمونه الکتریکی به دست می‌آورد. همچنین هدایت آسان و محیط اسکن بیشتری که در اختیار محقق قرار می‌دهد، از دلایل برتری آن بر میکروسکوپ‌های روبش‌گر دیگر است.

از کاربردهای مهم میکروسکوپ نیروی اتمی می‌توان به استخراج خواص مواد، اصطکاک، رفتار مغناطیسی و خواص مکانیکی اشاره نمود. همچنین از دیگر کاربردهای آن تصویربرداری با وضوح بالا و فرایند برش در مقیاس نانو می‌باشد. همچنین پس از موفقیت میکروسکوپ نیروی اتمی در زمینه‌های علوم مواد، شیمی و فیزیک به‌سرعت در علم زیست‌شناسی نیز مورداستفاده قرار گرفت. برخی از کاربردهای این ابزار در علوم پزشکی و در استخراج خواص و همچنین در روند نانومنیپولیشن در ادامه آورده شده است.

باتری‌های لیتیوم یون در نسل جدید به تراکم انرژی، خروجی برق و ایمنی نیاز دارند. در یک مطالعه ترکیب میکروسکوپ نیروی اتمی و طیف‌سنج جرمی ثانویه برای مشخصه ساختاری و الکتریکی این باتری‌ها موردتحقیق قرارگرفته است [1].

حبیب‌الله و همکاران [2] طراحی یک الگوی خطی مطلوب مبتنی بر یک کنترل‌کننده گاوسی را برای موقعیت جانبی لوله پیزوالکتریک محرک مورداستفاده در یک میکروسکوپ نیروی اتمی ارائه داده‌اند و نشان داده‌اند که برای دستیابی به عملکرد کنترل، بهتر است از کنترل‌کننده سنتی استفاده شود.

ایرانی و همکارانش [3] با توجه به اهمیت تشخیص زودهنگام سرطان ریه در روند درمانی این بیماری، به مطالعه روند تشخیص بافت‌های سرطانی با استفاده از نشانگرهای زیستی پرداخته‌اند. میکروسکوپ نیروی اتمی ازجمله ابزار موردمطالعه در این تحقیق بوده است. کیم و همکاران به بررسی شکل نامتقارن که نقش مهمی در پیش‌بینی حرکت نانوذرات در هنگام منیپولیشن دارد، پرداخته‌اند. یک سیستم با ثبات مکانیکی عالی، به‌وضوح یک پیش‌نیاز برای نانومنیپولیشن موفق است. تفاوت بین منیپولیشن در جهت‌های مخالف نیز ممکن است، ناشی از شکل سوزن نامتقارن ناشی از تولید سوزن، فرایند نصب و یا سایش باشد [4].

کورایم و همایونی [5] منیپولیشن در دو بعد را با استفاده از روش چند مقیاسی تحلیل کرده‌اند. منیپولیشن بیولوژیکی یکی از جالب‌ترین زمینه‌های قابل‌توجه در منیپولیشن ذرات است. نتایج نشان می‌دهد که تغییر شکل قطعات میکروسکوپ نیروی اتمی در مدل‌های غیر کلاسیک کمتر از مدل کلاسیک است، درنتیجه در مدل کلاسیک نانوذرات آسیب و تغییر شکل بیشتری دیده‌شده است.

طبق تحقیقات انجام‌شده توسط کورایم و همکارانش [6] انجام فرایند منیپولیشن در محیط‌های آبی موجب کاهش نیروی چسبندگی شده است که ظاهرا روند منیپولیشن را راحت‌تر می‌کند. فرایند منیپولیشن در شرایط واقعی اغلب در محیط‌های آب انجام می‌شود، مطالعه منیپولیشن در یک محیط مایع می‌تواند، به‌عنوان یک تحقیق جامع‌تر برای منیپولیشن نانوذرات موردتوجه قرار گیرد.

کورایم و همکارانش [7] به‌منظور کمک به خودکار نمودن و اجرای دقیق فرایند نانومنیپولیشن یک نانوذره، اقدام به طراحی کنترل‌کننده‌ای برای کنترل میزان انحراف سوزن از راستای قائم کرده‌اند، تا با استفاده از آن از رد شدن نانوذره از زیر سوزن در هنگام عملیات نانومنیپولیشن جلوگیری شود. همچنین در طول انجام عملیات کنترلی به مشاهده میزان انحراف تیرک در جهت Y پرداخته‌شده و با استفاده از این مشاهده، مقدار خیز تیرک، در راستای موازی با جهت حرکت نانوذره را به دست آورده‌اند. اگر میزان خیزش تیرک بیش‌ازحد باشد، نانوذره در حین عملیات از زیر آن عبور می‌کند. آن‌ها همچنین چسبندگی نانوذرات طلا و پلاکت و مخمر در محیط‌های هوا، آب، پلاسما و الکل را بررسی کرده‌اند و به این نتیجه رسیده‌اند که چسبندگی نانوذرات طلا و پلاکت در محیط الکل بیشتر از محیط پلاسما و چسبندگی در محیط پلاسما نیز بیشتر از چسبندگی در محیط آب می‌باشد؛ اما برای نانوذرات مخمر چسبندگی در محیط هوا بیشتر از چسبندگی

در سایر محیط‌ها است.

کورایم و همکارانش [8] به توسعه و مدل‌سازی نانوذرات زیستی به شکل استوانه‌ای و استوانه‌ای پخ خورده با بهره‌گیری از تئوری‌های تماسی مختلف جهت نانومنیپولیشن میکرو/نانوذرات زیستی مختلف بر پایه میکروسکوپ نیروی اتمی پرداخته‌اند. مدل‌سازی تئوری‌های تماس شامل مدل‌های تماسی لاندبرگ، داوسون، نیک پور، هواپریچ و هرتز بوده است. نتایج نشان داده است که در حالت استوانه‌ای مدل تماسی هرتز و در حالت تماس استوانه‌ای پخ خورده تئوری تماس هواپریچ بیشترین تغییر شکل را داشته‌اند. همچنین با در نظر گرفتن جنس ذرات زیستی، نانوذرات با جنس پلاکت به دلیل داشتن خواص مکانیکی در نظر گرفته‌شده در بین تمامی مدل‌ها بیشترین تغییر شکل را داشته‌اند.

کورایم و رستگار [9] نتایج مدل‌سازی مدل‌های مکانیک تغییر شکل کوچک برای دی‌ان‌ای با نانوذرات طلا را مقایسه کرده‌اند و ازآنجاکه دی‌ان‌ای حدود ۱۰۰۰ بار نرم‌تر از نانوذرات طلا است، همان‌طور که انتظار می‌رود که تغییرات بزرگ‌تری رخ دهد و برای تغییر شکل نانوذرات طلا، در مقایسه با دی‌ان‌ای نیرویی ۱۰۰۰ بار بیشتر موردنیاز باشد. مدل‌های مکانیک تماس نشان داده‌اند که وقتی نانوذره نرم‌تر می‌شود، با افزایش سطح تماس بار اعمال‌شده با شیب شدید کاهش‌یافته است؛ اما سلول‌های بیولوژیکی یا مواد ویسکوز بیش‌ازحد الاستیسیته هستند و این نوع مواد دارای ویژگی‌های دمایی هستند که باعث تغییر شکل مواد به دلیل نیروهای کوچک نمی‌شود. این بدان معنی است که منحنی خمش شیب تیز ندارد. ازآنجایی‌که نظریه تاتارا به‌عنوان یک مدل تغییر شکل بزرگ برای مواد الاستیک ارائه شده است، این مدل برای دی‌ان‌ای توسعه داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که با استفاده از این مدل، شیب منحنی تغییر شکل نیرویی، روند کندتری دارد که به وضعیت واقعی نزدیک‌تر است، بنابراین پیشنهاد می‌شود از این مدل برای سلول بیولوژیک استفاده شود. برای تغییر مدل‌های مکانیک تماس برای شرایط بیولوژیکی، سه نیروی اصلی به نیروی خارجی اضافه شده‌اند: واندروالس، دولایه الکتریکی و نیروهای هیدراسیون، کورایم و رستگار به بررسی تأثیر این نیروها بر سطح تماس پرداخته‌اند.

کورایم و رستگار [10] خواص مکانیکی سلول‌های سالم و سرطانی سینه، مانند توپوگرافی، ماژول الاستیسیته، نیروی چسبندگی، ویژگی‌های ویسکوالاستیک، خمش و سفتی محوری را تعیین کرده‌اند. نتایج نشان داده‌اند که سلول‌های سالم سینه در مقایسه با سلول‌های سرطانی سفت‌تر و چسبندگی کم‌تری دارند.

ساموئل و همکارانش [11] طی پژوهشی به این نتیجه رسیده‌اند که خواص مکانیکی میوسیت‌های قلب به‌طور قابل‌توجهی با پیری تغییر می‌کند؛ که می‌تواند به تغییر در عملکرد دیاستولیک بطن چپ کمک کند. آن‌ها با توجه به اینکه سال‌خوردگی، سختی میوسیت‌های قلبی را افزایش می‌دهد به کمک میکروسکوپ نیروی اتمی به اندازه‌گیری سختی میوسیت‌ها پرداخته‌اند. آن‌ها نشان داده‌اند که افزایش مدول الاستیک ظاهری میوسیت‌ها در مکانیسم اختلال دیاستولیک در قلب پیر تأثیرگذار است.

محمودی و همکاران [12] نوعی پیزوالکتریک را با ارتعاشات غیرخطی موردبررسی قرار داده‌اند و پارامترهای دیفرانسیل درجه سوم معادلات مدل‌سازی تیرک برای میکروسکوپ نیروی اتمی را به‌دست آورده‌اند.

آنشو و همکارانش [13] با توجه به ویژگی‌های عملکردی و ساختاری، مدول الاستیک ظاهری و رفتار چسبندگی عضله قلبی و اسکلتی و اندوتلیوم عروقی برای تعیین مدول الاستیک، سرعت سوزن، عمق اندام و شکل موردنظر سوزن را موردبررسی قرار داده‌اند. مهم‌ترین هدف پژوهش آن‌ها بررسی مدول الاستیک بوده و مدل‌سازی سوزن به‌عنوان یک کلاه مخروطی بلند منجر به تغییر در مقدار مدول الاستیک متناسب با عمق است که کمتر از مقدار محاسبه‌شده توسط پردازش با سوزن نوک مخروطی است.

مونتاژ سیستم‌های نانو فوتونی کوانتومی با استفاده از تشدیدکننده‌های پلاسمونیک برای مطالعه منابع فوتون‌ها و پردازش اطلاعات و خواص تراشه‌ها امری بسیار مهم است که بر پایه میکروسکوپ نیروی اتمی انجام‌شده است [14].

شن و همکاران [15] تأثیر رطوبت محیط‌زیست را بر قدرت چسبندگی سلول‌های مونوئیدی مخمر در محیط بیولوژیکی بررسی کرده‌اند. آن‌ها در تحقیقات خود روش جدیدی برای اندازه‌گیری نیروی چسبندگی سلول‌های مونوئیدی مخمر بر اساس دست‌کاری نانو رباتیک انجام داده‌اند که از طریق میکروسکوپ الکترونی اسکن انجام‌شده است. بررسی چسبندگی سلول‌های مخمر می‌تواند، ما را در درک بهتر مکانیسم آلودگی سلول‌های مخمر کمک کند. این موضوع می‌تواند، به‌طور بالقوه برای مطالعه عفونت مخمر در محیط مرطوب مفید باشد. همچنین

روش اندازه‌گیری نیروی چسبندگی سلول‌های مخمر که توسط شن پیشنهادشده می‌تواند در سایر موارد مورداستفاده قرار گیرد.

تفضلی و همکاران [16] دینامیک حاکم در حالت‌های میکرو منیپولیشن و نانومنیپولیشن در ذرات کروی را بررسی کرده‌اند که درنهایت یک الگوریتم تکرارپذیر برای نیروهای وارد بر یک نانو/میکرو ذره بر روی یک بستر ارائه کرده‌اند.

تفضلی و همکارانش [17] برای منیپولیشن دوبعدی میکرو / نانو و جمع‌آوری ذرات میکرو/نانومقیاس با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی تحقیقی انجام داده‌اند که در آن برخلاف آثار قبلی، مدل‌های دست‌کاری ارائه شده، شامل مدل اصطکاک بر اساس نیروهای عادی و نیز نیروهای چسبندگی است و نیروهای کشش با استفاده از مدل مکانیک تماس جانسون-کنگل-رابرتز (جی کی آر) مدل‌سازی شده‌اند. این مدل برای تعیین اینکه آیا شرایط بحرانی حرکت ذرات به‌دست می‌آید، استفاده‌شده است. آن‌ها آزمایش‌های منیپولیشن را با فشار بر روی میکرو ذرات پلی‌استایرن انجام داده‌اند. همچنین مدل کامل و شبیه‌سازی میکرو / نانومنیپولیشن را بر اساس مدل‌سازی اولیه فیزیک دینامیک حرکت ذرات کوچک انجام داده و موقعیت ذرات، با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی به‌عنوان منیپولاتور، مدل‌سازی شده و رفتارهای پویا ذرات را شناسایی کرده‌اند.

تاتارا تغییر شکل‌های کشسان بزرگ یک کره لاستیکی در فشرده‌سازی ساده را ارائه داده است، این فرض به‌عنوان حذف محدودیت‌های مدول یانگ ثابت و تغییر شکل کوچک در نظریه رایج هرتزی در تماس اجسام الاستیک در نظر گرفته‌شده است [18].

تحقیق ژنتیک و تجزیه‌وتحلیل بالینی و اثرات متقابل روی فرایندهای فیزیکی و شیمیایی که هنگام منیپولیشن رخ می‌دهد، مدل خوبی برای مطالعه است. وانگ و همکاران در پژوهشی به‌وسیله نانومنیپولیشن عملیات برش، هل دادن و جابه‌جایی‌های خاص را بر روی ذرات دی‌ان‌ای پوشش داده توسط ورق اکسید گرافن، انجام داده و نشان داده‌اند که عملیات ذکرشده را می‌توان به‌راحتی و بدون آسیب به بستر و پوشش کنترل کرد. همچنین مشخص شد که نیروی عادی موردنیاز برای برش رشته‌های پوشش داده شده بیش از ۵ برابر رشته‌های برهنه است و اندازه شکاف حاصل می‌تواند تا ۲۰ نانومتر باشد که این روش یک روش نوین برای ساخت نانو ساختار گرافنی با استفاده از نانو ساختار مصنوعی دی‌ان‌ای را فراهم می‌کند [19].

وانگ و همکارانش [20] برای توصیف و مقایسه نانو ساختار سطحی و ویسکوالاستیک ردیف‌های مختلف سلولی سینه از میکروسکوپ نیروی اتمی، استفاده کرده‌اند. نتایج نشان‌دهنده تفاوت قابل‌توجه در کشش و ویسکوزیته، بین دو رده سلولی بوده است. همچنین سلول‌های سرطانی نرم‌تر و روان‌تر از بافت خوش‌خیم هستند.

زارع پور و همکارانش [21] با استفاده از روش تجزیه حرارتی برای ساخت نانو ذرات آهن استفاده کرده‌اند. اندازه نانوذرات توسط میکروسکوپ نیروی اتمی و میکروسکوپ الکترونی تعیین‌شده و اثر پوشش‌دهی بر زیست‌سازگاری نانوذره مورد بررسی قرارگرفته است و درنهایت نتایج مطلوبی از این پوشش‌دهی حاصل‌شده است.

کورایم و همکارانش [22] با استفاده از تحلیل تصاویر توپوگرافی به‌دست‌آمده توسط میکروسکوپ نیروی اتمی زبری سطح سلول سرطانی HT29 را تعیین کردند. برمبنای نتایج آنالیز زبری انجام‌شده و معادلات تئوری زبری رابینوویچ، شعاع متوسط برجستگی‌های سطح نمونه و سطح‌مبنا تعیین‌شده است. برمبنای نتایج، مد غلتشی مد غالب در شروع به حرکت سلول است و تحلیل برمبنای مدل رابینوویچ نسبت به مدل رامپ مقادیر نیرو و زمان بحرانی کمتری را پیش‌بینی کرده است.

خوارزمی و همکاران [23] با استفاده از مدل دینامیکی خمشی-پیچشی میکروسکوپی نیروی اتمی بر اساس مدل اصطکاکی هورتادو-کیم، مدل تماس جانسون-کندال-رابرت و گرین وود-ویلیامسون به یافتن نیروهای اصطکاک و نرمال اعمال شده بر میکروسکوپ نیروی اتمی پرداخته‌اند. رفتار اصطکاکی بین سطوح با توزیع ناهمواری تصادفی در مقیاس نانو مدل سازی و بررسی شد. مدل زبری در نهایت اثر انحراف معیار ارتفاع ناهمواری بر بار نرمال، نیروی اصطکاک و ضریب اصطکاک بررسی شده است. در نهایت مشاهده شد؛ در حالی‌که فاصله جداسازی کاهش یابد، نیروهای نرمال و اصطکاک افزایش می یابد، همچنین افزایش نیروی نرمال باعث کاهش ضریب اصطکاک می‌شود.

کنتوماریس و همکاران [24] یک رویکرد جدید که منجر به یک خصوصیات نانومکانیکی سه‌بعدی (۳ بعدی) می شود، بر

اساس مدول یانگ و روش فرورفتگی AFM ارائه داده‌اند. روش پیشنهادی می‌تواند به شفاف‌سازی تغییرپذیری خواص مکانیکی نمونه‌های بیولوژیکی در فضای ۳ بعدی (تغییرپذیری در صفحه x-y و رفتار وابسته به عمق) کمک کند. این روش برای ژل‌های آگارز، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های سرطان سینه اعمال شد. علاوه بر این، روش‌های ریاضی جدیدی برای تعیین خصوصیات مکانیکی کمی نیز پیشنهاد شده است. نتایج حاصل از این پژوهش گامی روبه‌جلو برای توصیف دقیق‌تر و کامل‌تر مواد بیولوژیکی است؛ و می‌تواند به تشخیص دقیق بیماری‌های مختلف مانند، سرطان در آینده کمک کند.

افرموف و همکاران [25] به مروری بر روش های AFM توسعه‌یافته شده در سال‌های اخیر، به‌منظور بررسی خواص ویسکوالاستیک سلول‌ها و ژل‌های نرم پرداخته‌اند. همچنین مراحل اصلی در پروتکل های جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل داده های معمولی شرح داده شده و در مورد مدل های ویسکوالاستیک مربوطه و نحوه استفاده از آن‌ها برای توصیف ویژگی‌های خاص بحث شده است.

طاهری [26] به بررسی تجربی تأثیر مدل‌های اصطکاکی مختلف بر استخراج نیرو و زمان بحرانی نانومنیپولیشن سه‌بعدی بافت سرطانی روده بزرگ پرداخته است.

طاهری [27] به‌منظور یافتن مطلوب‌ترین مقدار نیرو و زمان بحرانی در نانومنیپولیشن بافت سرطانی، باهدف کاوش سطح و به دست آوردن اطلاعات مربوط به بافت سرطانی معده با کمترین آسیب، شبیه‌سازی دوبعدی نانومنیپولیشن انجام‌شده است. لذا با توسعه مدل‌های اصطکاکی ساده، با در نظر گرفتن مدل‌های اصطکاکی کارلسون-باتیستا، لمایتره-کارلسون و اف‌کاتی، نمودارهای نیرو- زمان ترسیم‌شده و مقادیر نیرو و زمان بحرانی محاسبه‌شده است. طی شبیه‌سازی با مدل اف‌کاتی مشاهده شد که کمترین مقدار نیرو برابر با ۰/۴۵۳ نانونیوتن و کمترین مقدار زمان بحرانی برابر با ۴۵ میلی‌ثانیه بوده است، همچنین مقایسه این مقادیر با پژوهش‌های گذشته، نشان‌دهنده کاهش نیرو و زمان بحرانی نسبت به مدل اصطکاکی لاگره بوده است.

حیدری و همکاران [28] تأثیر رسوب طلا و تیتانیوم را بر روی نوک‌های میکروسکوپ نیروی اتمی در نیروهای چسبندگی و مدول یانگ، بین چندلایه MEMS (سیلیکون، طلا و نقره) و نوک‌های AFM بررسی کرده‌اند. طبق نتایج بیان شد که، به‌جز زیرلایه طلا، یک نوک AFM پوشش داده‌شده با طلا دارای بالاترین نیروی چسبندگی ۴۲/۶۷ نانو نیوتن برای زیرلایه های سیلیکونی است، درحالی‌که نوک AFM با پوشش تیتانیوم نیرو را برای همه نمونه‌ها کاهش می‌دهد. همچنین نتایج نهایی نشان می‌دهد که استفاده از زیرلایه طلا با نوک AFM تیتانیوم منجر به کمترین نیروی چسبندگی می‌شود که می‌تواند در اندازه‌گیری نیروی چسبندگی در حین ریز مونتاژ مفید باشد.

فریدونی و همکاران [29] به بررسی اثرات هشت پارامتر شامل شعاع ذره، شعاع سوزن، ارتفاع سوزن، طول تیرک، عرض تیرک، طول ذره، ضریب پواسون و مدول الاستیسیته بر نیرو، در فاز دوم منیپولیشن پرداخته‌شده است. برای این منظور از روش آنالیز حساسیت آماری ای-فست استفاده‌شده است. نتایج به‌دست‌آمده بیانگر این موضوع است که، ارتفاع سوزن با ۴۸ درصد، عرض تیرک با ۱۹ درصد، مدول الاستیسیته با ۱۴ درصد و طول تیرک با ۸ درصد، بیشترین اثر را بر تغییرات نیرو در فاز دوم منیپولیشن خواهند داشت. همچنین مشاهده شد، مطابق نتایج به‌دست‌آمده، می‌توان از اثرات ناچیز ناشی از تغییرات شعاع ذره، شعاع سوزن، ضریب پواسون سوزن و طول استوانه‌ای میکرو/نانوذرات هدف چشم‌پوشی نمود.

کورایم و همکاران [30] در دو بخش تماسی نانومنیپولیشن میکرو/نانوذرات استوانه‌ای طلا را موردبررسی قرار داده‌اند. بخش اول تماس میکرو/نانوذرات هدف و صفحه مبنا و بخش دوم تماس نوک سوزن تیرک و میکرو/نانوذرات هدف بود. برای بخش اول از پنج مدل تماسی مهم هرتز، لاندبرگ، داوسون، نیک‌پور و هواپریچ استفاده‌شده است. در بخش دوم نیز از مدل‌های تماسی هرتز و جی‌کی‌آر بهره گرفته‌شده است. برای تماس در بخش اول تغییر شکل صورت گرفته بین صفحه مبنا و میکرو/نانوذرات استوانه‌ای طلا، مدل داوسون بیشترین و مدل نیک‌پور کمترین میزان تغییر شکل و عمق نفوذ را داشته است. نتایج نشان داده است، که با افزایش زاویه نوک سوزن با محور z ، میزان عمق نفوذ و تغییر شکل ایجادشده بین ذره و صفحه مبنا به‌طورکلی کاهش خواهد یافت که، مدل لاندبرگ بیشترین و مدل نیک‌پور کمترین میزان کاهش را نمایش داده است.

با توجه به پژوهش‌های انجام‌شده در این حوزه و بررسی مطلوب بودن مدل تماسی تاتارا برای سلول‌های بیولوژیکی، در این پژوهش مدول یانگ بافت سرطانی سینه با استفاده از مدل

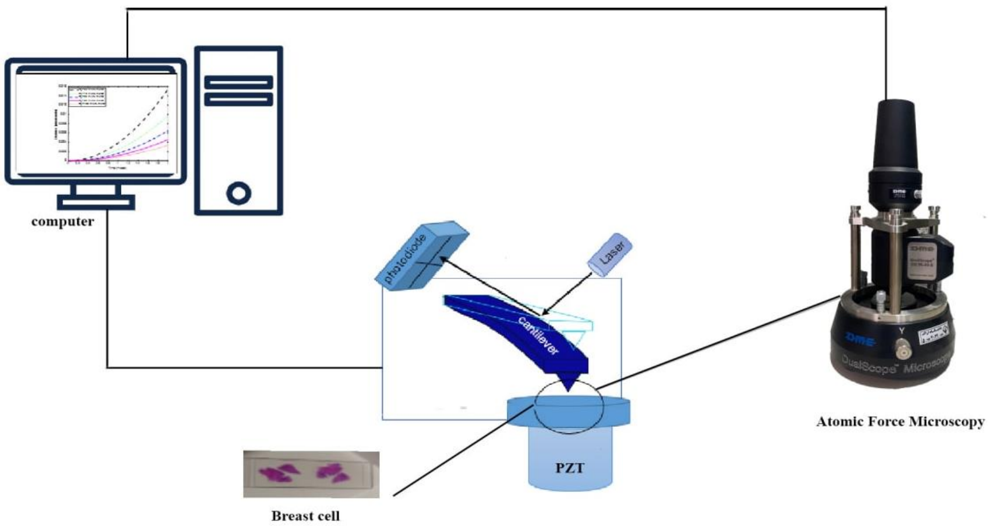
تماسی تاتارا محاسبه‌شده است. آزمایش‌های تجربی صورت گرفته برای ترسیم نمودار تجربی بافت موردنظر، ۵ بار تکرار شده‌اند. نمودارهای تئوری نیز از طریق بررسی صورت گرفته توسط میکروسکوپ نیروی اتمی و با توجه به هندسه حاصل از این فرایند و همچنین مدل تماسی تاتارا انجام‌شده است. درنهایت با مقایسه نمودارهای تجربی و تئوری و همچنین با در نظر گرفتن مدل تماسی تاتارا، محدوده مدول یانگ بافت سرطانی سینه مشخص‌شده است.

مدل‌سازی

با توجه به تعریف مســئله، در این بخش ابتدا به بررســی روند کلی فرایند نانومنیپولیشن پرداخته شده، سپس به‌منظور استخراج مدول یانگ بافت سرطانی سینه با ا ستفاده از شبیه سازی‌های انجام شده به برر سی معادلات مدل تما سی تاتارا پرداخته شده است.

بررسی فرایند نانومنیپولیشن و کار تجربی

علم بیولوژیک بسیاری از پیشرفت‌های حال حاضر خود را مرهون میکروسکوپ نیروی اتمی است. نام این میکروسکوپ برای دانشمندانی که در علوم زیست‌شناسی در حال آزمایش و تحقیق هستند، آشنا می‌باشد. از سوزن میکروسکوپ نیروی اتمی برای تصویربرداری از سطوح و به‌عنوان ریز بازویی جهت منیپولیشن اجسام نیز استفاده می‌شود. منیپولیشن شامل موقعیت‌دهی، جابه‌جایی نانوذره با کشیدن یا هل دادن روی سطح، بریدن و تشریح، لمس کردن و دندانه دادن می‌باشد. نحوه عملکرد این دستگاه آنالیز سطوح موردنظر و بررسی نتایج حاصل از آن می‌باشد. پارامترهای میکروسکوپ نیروی اتمی تأثیر به‌سزایی در نتایج فرایند دارد. به‌طور مثال در فاز اول منیپولیشن (شامل شناسایی پارامترهای تأثیرگذار مکانیکی ازجمله هندسه ذره، شکل تیرک، مدل تماسی و نیروی بحرانی برای به حرکت درآمدن ذره) دو پارامتر بحرانی نیرو زمان مهم بوده است. مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار روی این پارامترهای بحرانی طول تیرک، طول سوزن و سایر مشخصات ابعادی میکروسکوپ نیروی اتمی می‌باشد که تأثیرات این پارامترها در پژوهش‌های گذشته به‌صورت کیفی بررسی‌شده است. شکل (۱) شماتیکی از این فرایند را نمایش می‌دهد.



شکل ۱ فرایند نانومنیپولیشن با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتم

مدل‌سازی با استفاده از مدل تماسی تاتارا

نکته مهم و اساسی جهت استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی شناخت تغییر شکل ذرات هنگام استفاده از این میکروسکوپ است. بررسی این تغییر شکل از طریق استفاده از معادلات مکانیک تماس امکان‌پذیر است. مکانیک تماس، ناحیه تماس (سطح، خط یا نقطه) دو جسم در برخورد با یکدیگر را موردمطالعه قرار می‌دهد. ازآنجایی‌که جنس میکرو/ نانوذرات هدف انتخابی جهت شبیه‌سازی مکانیک تماس در این مطالعه میکرو/نانوذرات بیولوژیکی است، باید در انتخاب تئوری‌های تماسی نهایت دقت را به‌کار برد. از آنجایی که غالب میکرو/نانوذرات بیولوژیکی مانند دی‌ان ای، پلاکت‌ها، نانو باکتری‌ها، مخمرها، سلول‌های سرطانی و غیره، جنس نرم و پلاستیک‌گونه‌ای دارند؛ باید دقت داشت که تئوری‌های تماسی‌ای را انتخاب کرد که هم نیروی چسبندگی و هم حالت الاستو – پلاستیک گونه نانوذرات بیولوژیکی را در نظر می‌گیرند. عامل تأثیرگذار دیگر در فعالیت بر مبنای میکروسکوپ نیروی اتمی، محیط انجام فرایند است.

تئوری تاتارا [18] مربوط به اجسام هایپر الاستیک و با در نظر گرفتن عوامل تأثیرگذار بر سلول‌های بیولوژیکی انتخاب‌شده است. رابطه (۳) با توسعه معادلات (۱) و (۲) استخراج‌شده است.

$$\delta_H = \left[\frac{F}{a}\right]^{2/3} - \frac{F}{a_c} \qquad (۱)$$

$$\frac{1}{a_c} = \frac{(1+\nu_1)(3-2\nu_1)}{4\pi E_1 R_1} + \frac{(1+\nu_2)(3-2\nu_2)}{4\pi E_2 R_2} \qquad (۲)$$

$$F = a\delta_H^{3/2} + \left(\frac{3a^2}{2a_c}\right)\delta_H^2 + \left(\frac{15a^3}{8a_c^2}\right)\delta_H^{5/2} \qquad (۳)$$

در معادلات (۱) تا (۳)، پارامترهای F و a به‌ترتیب نیرو و شعاع تماسی را در مدل تاتارا نشان می‌دهد. همچنین، ν_1 نسبت پواسون ذره، ν_2 نسبت پواسون سوزن، E_1 مدول الاستیسیته ذره، E_2 مدول الاستیسیته سوزن، R_1 شعاع ذره، R_2 شعاع سوزن و δ_H عمق نفوذ در مدل تماسی تاتارا می‌باشد.

مراحل آماده‌سازی بافت

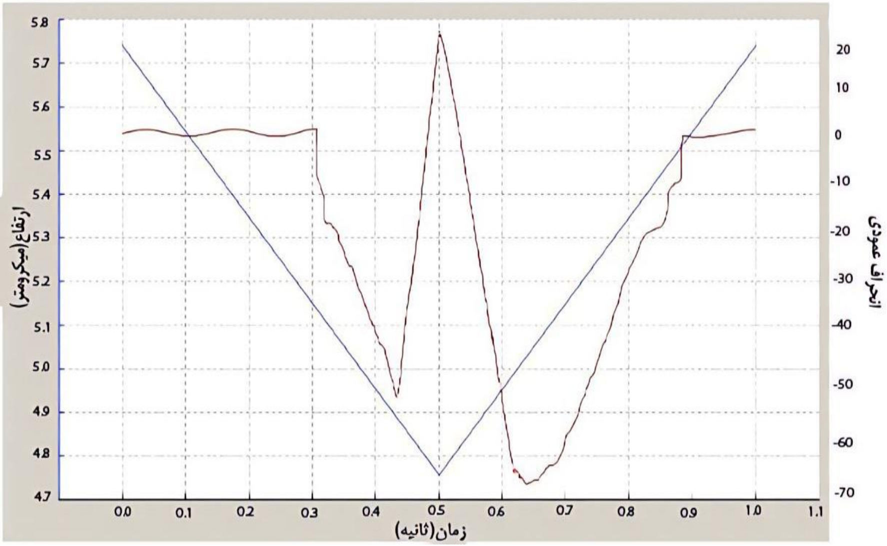
بافت موردبررسی در این پژوهش، بافت سرطانی سینه در نظر گرفته‌شده است. پس از تهیه بافت موردنظر، به تعیین نوع سرطان و عامل کشندگی آن پرداخته‌شده و پس‌ازآن، قسمتی از بافت جداشده و بر روی لام قرارگرفته است. به‌منظور شروع آزمایش ابتدا ظرفی که بافت روی آن قرار دارد را بر روی صفحه میکروسکوپ نیروی اتمی قرار داده شد و سپس به کمک صفحه نمایش آن، بررسی‌های دقیق صورت می‌گیرد تا بافت‌های مناسب آزمایش انتخاب شود. معیار گزینش بافت‌ها شکل ظاهری‌شان بوده است.

بحث و نتایج

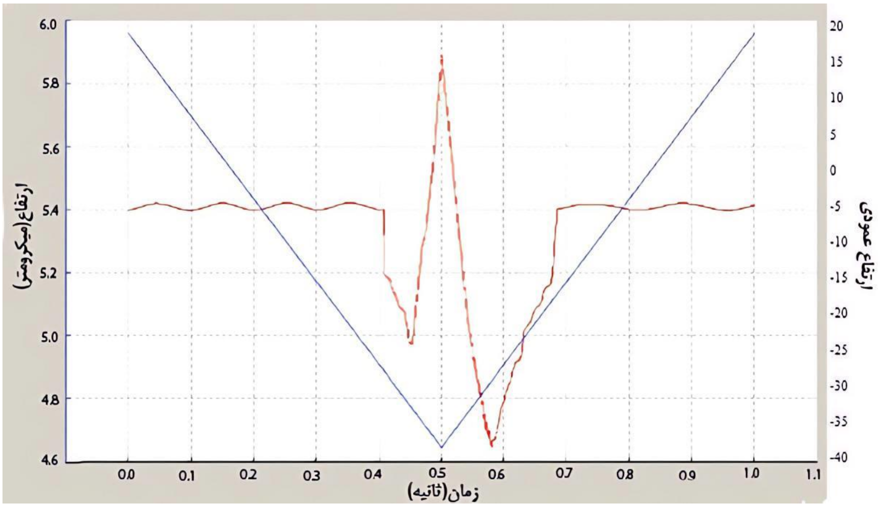
استخراج مدول یانگ بافت‌های سلولی سینه تأثیر ویژه‌ای در بهبود و اثربخشی روش‌های درمان دارد. از دیگر نتایجی که با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی در کاوش سلول‌ها می‌توان به آن دست‌یافت، استخراج مدول یانگ می‌باشد. در ادامه به‌منظور تعیین محدوده برای مدول یانگ، نتایج به‌صورت نمودارهای تئوری و تجربی با در نظر گرفتن مدل تماسی تاتارا آورده شده است. در این بخش، به‌منظور استخراج مدول یانگ بافت سرطانی سینه، ابتدا نمودارهای عمق نفوذ و نیرو برحسب زمان استخراج‌شده است. پس از ترسیم نمودارهای تجربی و تئوری، در این بخش به محاسبه مدول یانگ باتوجه به مدل تماسی تاتارا پرداخته‌شده است.

نتایج حاصل از شبیه‌سازی منیپولیشن سه‌بعدی با مدل‌های تماسی مختلف

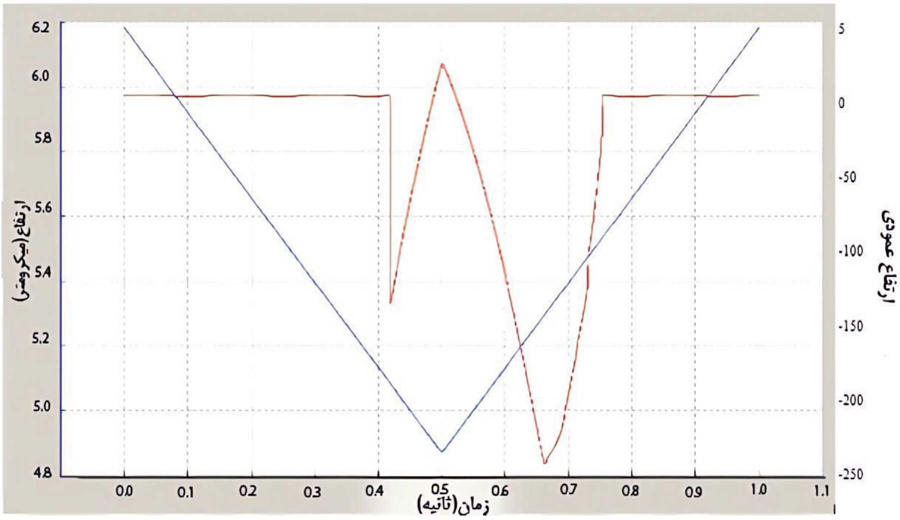
در نمودار شکل (۲) نیروی عمودی سوزن در زمان‌های مختلف در بازه زمانی ۰-۱/۱ ثانیه و در محدوده ۲۰-۸۰ نانونیوتن و همچنین عمق نفوذ سوزن در بازه زمانی ۰-۱/۱ ثانیه و در محدوده ۴/۷-۵/۸ نانونیوتن در آزمایش نمونه سرطانی سینه نشان داده‌شده است. بعد از استخراج نمودارهای نیروی عمودی و عمق نفوذ در آزمایش از تطبیق دو نمودار جهت به‌دست آوردن نقاط تجربی به‌منظور شبیه سازی آزمایش نمونه سرطانی سینه استفاده‌شده است. باتوجه به یکسان بودن زمان‌های آزمایش در محور x دو پارامتر نیروی عمودی و عمق نفوذ در محور y قرارگرفته است. در سایر نمودارهای شکل (۲) نیز نتایج تکرار آزمایش با شرایط یکسان در بازه زمانی ۰-۱/۱ ثانیه نشان داده‌شده است.


ارتفاع(میکرومتر)
انحراف عمودی
زمان(ثانیه)

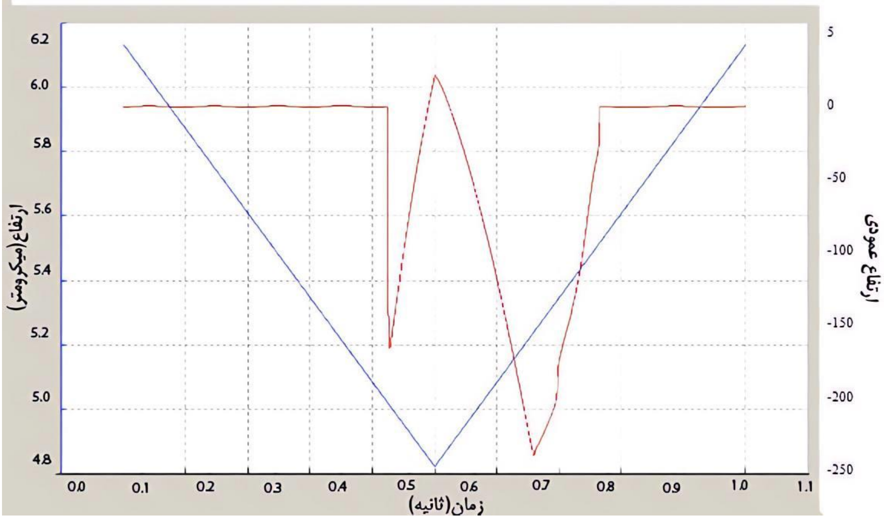
(الف)


ارتفاع(میکرومتر)
ارتفاع عمودی
زمان(ثانیه)

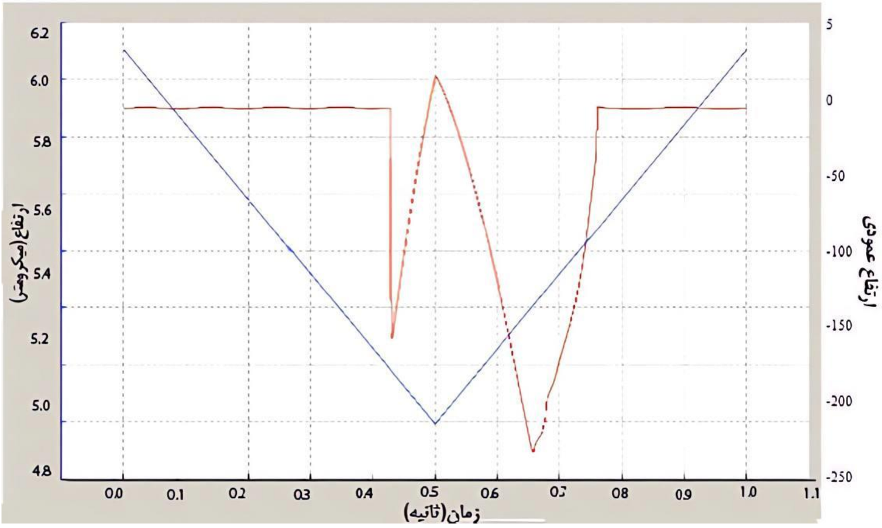
(ب)


ارتفاع(میکرومتر)
ارتفاع عمودی
زمان(ثانیه)

(پ)



(ت)



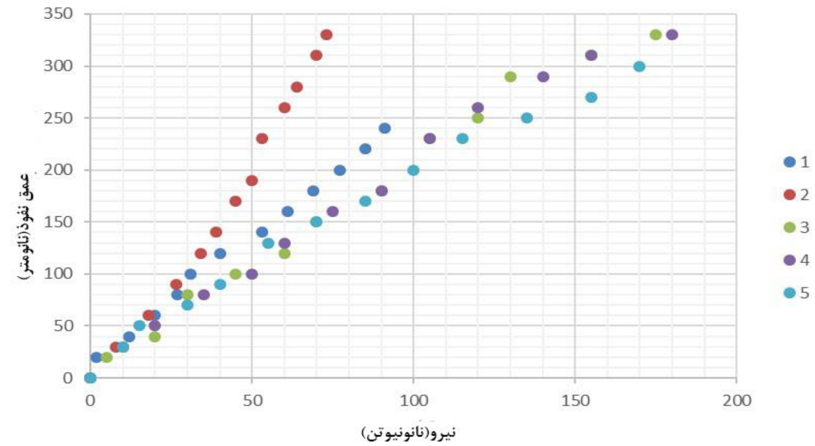
(ث)

شکل ۲ نتایج شبیه‌سازی سه‌بعدی منیپولیشن با مدل تماسی تاتارا

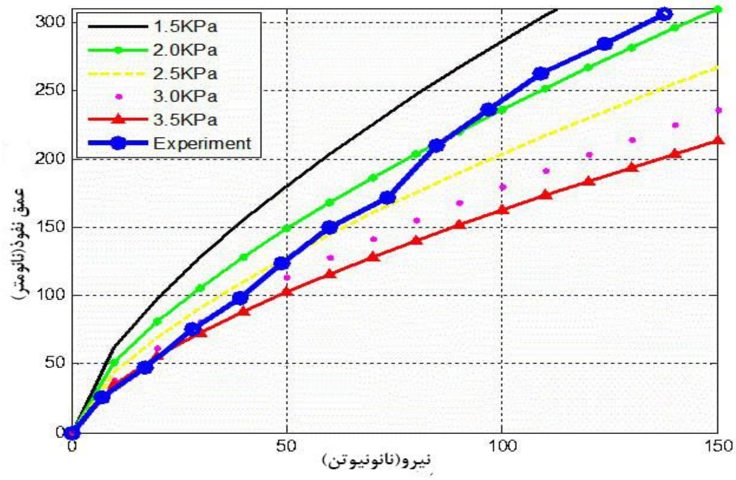
نتایج حاصل از تصویربرداری با میکروسکوپ نیروی اتمی برای تعیین مدول یانگ بافت سلولی سینه

پس از آماده‌سازی بافت سرطانی سینه در آزمایشگاه، این بافت بر روی لام قرارگرفته و سپس مورد کاوش توسط میکروسکوپ نیروی اتمی قرارگرفته است. نمودار شکل (۳) نتایج تجربی آزمایش نمونه سرطانی سینه است که در آن نیرو برحسب نانونیوتن و عمق نفوذ سوزن برحسب نانومتر نشان داده‌شده است. این نمودار با در نظر گرفتن نیروی بارگذاری مطلوب نسبت به عمق نفوذ، مانع از آسیب رسیدن به بافت سلولی می‌گردد. این آزمایش ۵ بار تکرار شده و از میانگین‌گیری از آن‌ها، نمودار تجربی استخراج‌شده است.

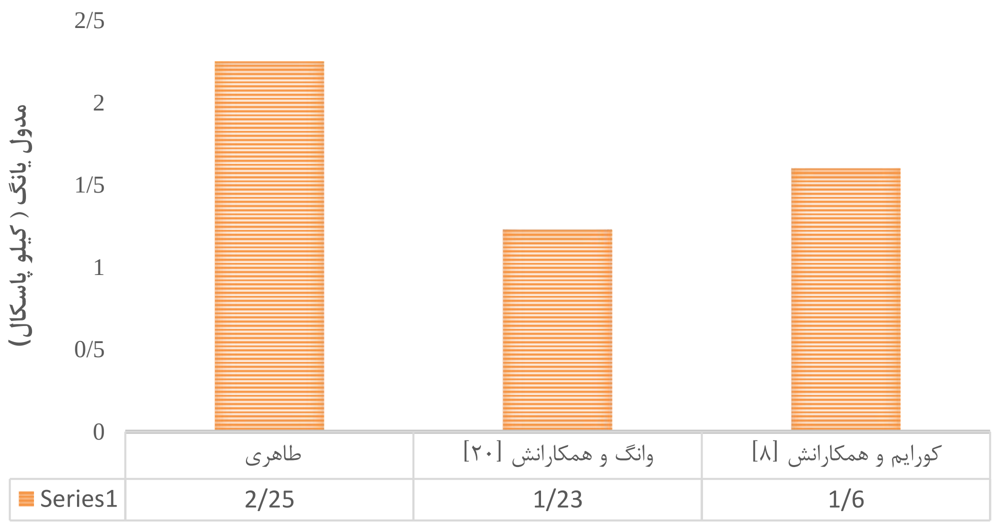
نمودار تجربی حاصل‌شده از میانگین‌گیری ۵ آزمایش در شکل (۴) آورده شده است. همچنین شبیه‌سازی‌های صورت گرفته با مدل تماسی تاتارا، با در نظر گرفتن مدول یانگ‌های مختلف، به‌صورت نمودار ترسیم‌شده‌اند. همان‌طور که در شکل (۴) مشاهده می‌شود، محدوده مدول یانگ بافت سرطانی سینه مقادیر ۱/۵ تا ۳/۵ کیلو پاسکال را نمایش می‌دهد. با افزایش میزان بارگذاری، مدول یانگ بافت سرطانی کاهش می‌یابد. این نکته قابل‌توجه است که در نظر گرفتن هر یک از مقادیر مدول یانگ، باتوجه به میزان بارگذاری و میزان حساسیت بافت سرطانی، انتخاب خواهد شد.



شکل ۳ نتایج تصویربرداری میکروسکوپ نیروی اتمی برای تعیین مدول یانگ از بافت سلول سینه



شکل ۴ تعیین محدوده مدول یانگ از بافت سرطانی



شکل ۵ مقایسه صحت‌سنجی مقادیر نیرو و زمان بحرانی حاصل از پژوهش حاضر با مراجع ۸ و ۲۰

صحت سنجی

به‌منظور بررسی صحت نتایج به‌دست‌آمده، در این بخش مقایسه نتایج این مقاله با نتایج مراجع [8] و [20] آورده شده است. در مراجع [8] و [20]، مدل تماسی هرتز استفاده‌شده است. در این مدل تماسی ساده‌ترین شرایط تماسی بدون در نظر گرفتن نیروی چسبندگی، در نظر گرفته‌شده است. باتوجه به اهمیت نیروی چسبندگی در مطالعه بافت‌های سلولی، در این تحقیق با بررسی نتایج تجربی، مدل تماسی تاتارا برای شبیه‌سازی منیپولیشن استفاده‌شده است. همان‌طور که در شکل (۵) مشاهده می‌شود. میزان مدول یانگ در مدل تاتارا برابر با ۲/۲۵ کیلو پاسکال می‌باشد که تقریبا به مقدار مدول یانگ در مدل تماسی هرتز در هر دو مراجع با مقادیر ۱/۶ و ۱/۲۳ نزدیک می‌باشد؛ تفاوت در مقادیر مدول یانگ نیز به‌دلیل تفاوت در معادلات مدل تماسی بوده است. تفاوت در مقادیر مدول یانگ نیز به‌دلیل تفاوت در معادلات مدل تماسی بوده است.

نتیجه‌گیری

فرایند نانومنیپولیشن باهدف جابه‌جایی ذرات در ابعاد نانو و بهبود و یا تغییر در خواص مواد وارد صنایع مختلف گردید و با توجه به اهمیت مطالعه در ابعاد نانو و شناخت ساختار و خواص مکانیکی و شیمیایی سلول‌ها و بافت‌های مختلف در حوزه پزشکی نیز مورد اهمیت قرار گرفت. بررسی‌های صورت گرفته در حوزه پزشکی و سرطان، نشان‌دهنده اهمیت شناخت ساختار بافت سرطانی و سالم در بهبود و تشخیص این بیماری را دارد. مدول یانگ ازجمله خواص مطلوب برای تشخیص سلول‌های سالم و سرطانی می‌باشد.

لذا در این مقاله بررسی‌هایی در فاز دوم منیپولیشن ذرات بیولوژیکی باهدف استخراج مدول یانگ انجام پذیرفته است. بامطالعه پژوهش‌های پیشین و بررسی نمودار تجربی حاصل از تصویربرداری با میکروسکوپ نیروی اتمی، مدل تماسی تاتارا برای این تحقیق مطلوب در نظر گرفته‌شده است. به‌منظور اطمینان از نتایج حاصل از آزمایش‌های تجربی، نمودار تجربی با میانگین‌گیری از پنج آزمایش ترسیم‌شده است. درنهایت با شبیه‌سازی‌های صورت گرفته در نرم‌افزار متلب و با مقایسه‌های صورت گرفته محدوده ۲ تا ۲/۵ کیلو پاسکال برای مقدار مدول یانگ بافت سرطانی سینه با توجه به مدل تماسی تاتارا محاسبه‌شده است. در تحقیق‌های آتی می‌توان پژوهش‌هایی در خصوص، بررسی تأثیر محیط‌های مختلف برای فرایند منیپولیشن میکرو/نانوذرات، بررسی تأثیر هندسه‌های مختلف تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی و سایر پارامترهای محیطی و هندسی را ارائه داد.

فهرست علائم و اختصارات

علائم انگلیسی

a	شعاع تماسی در مدل تماسی تاتارا (نانومتر)
E_1	مدول الاستیسیته ذره (کیلوپاسکال)
E_2	مدول الاستیسیته سوزن (کیلوپاسکال)
F	نیرو در مدل تماسی تاتارا (نانونیوتن)
R_1	شعاع ذره (نانومتر)
R_2	شعاع سوزن (نانومتر)

علائم یونانی

δ_H	عمق نفوذ مدل تماسی تاتارا (نانومتر)
ν_1	نسبت پواسون ذره
ν_2	نسبت پواسون سوزن

مراجع

[1] J.O. de Beeck, N. Labyedh, A. Sepúlveda, V. Spampinato, A. Franquet, T. Conard, P.M. Vereecken, and U. Celano, "Direct imaging and manipulation of ionic diffusion in mixed electronic–ionic conductors," *Nanoscale*, vol. 10, no. 26, pp. 12564-12572, 2018.

[2] H. Habibullah, H.R. PotaIan, R. Petersen, and M.S. Rana, "Tracking of triangular reference signals using LQG controllers for lateral positioning of an AFM scanner stage," *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics*, vol. 19, no.

4, pp. 1105-1114, 2013.

[3] K. Irani, R. Kolahchi, M. Sedighi, H. Naderi-Manesh, and A. Allahverdi, "Detection of Lung Cancer Cell-Derived Exosomes in Microfluidic Platform via Immunofluorescence," *Iranian Journal of Biology*, vol. 35, no. 2, pp. 225-238, 2020.

[4] S. Kim, F. Shafiei, D. Ratchford, and X. Li, "Controlled AFM manipulation of small nanoparticles and assembly of hybrid nanostructures," *Nanotechnology*, vol. 22, no. 11, pp. 115301, 2014.

[5] M.H. Korayem, A. Homayooni, "Non-classic multi scale analysis of 2D-manipulation with AFM based on modified couple stress theory," *Computational Materials Science*, vol. 114, pp. 33-39, 2016.

[6] M.H. Korayem, R.N. Hefzabad, A. Homayooni, and H. Aslani, "Molecular dynamics simulation of nanomanipulation based on AFM in liquid ambient," *Applied Physics A*, vol. 122, no. 11, pp. 1-10, 2016.

[7] M.H. Korayem, A.H. Korayem, M. Taheri, and S. Rafee nekoo, "Control of AFM nano–robot based on sliding mode control method in different biological environments," *Modares Mechanical Engineering*, vol. 16, no. 11, pp. 369-377, 2017. (In Persian)

[8] M.H. Korayem, H. Khaksar, and M. Taheri, "Modeling of contact theories for the manipulation of biological micro/nanoparticles in the form of circular crowned rollers based on the atomic force microscope," *Journal of Applied Physics*, vol. 114, no. 18, pp. 183715, 2013.

[9] M.H. Korayem, Z. Rastegar, "Application of Nano-Contact Mechanics Models in Manipulation of Biological Nano-Particle: FE Simulation," *International Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, vol. 8, no. 1, pp. 35-50, 2012.

[10] M.H. Korayem, Z. Rastegar, "Experimental Characterization of MCF-10A Normal Cells Using AFM: Comparison with MCF-7 Cancer Cells," *Molecular & Cellular Biomechanics*, vol. 16, no. 2, pp. 109, 2019.

[11] S.C. Lieber, N. Aubry, J. Pain, G. Diaz, S.J. Kim, and S.F. Vatner, "Aging increases stiffness of cardiac myocytes measured by atomic force microscopy nanoindentation," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 287, no. 2, pp. 645-651, 2004.

[12] S.N. Mahmoodi, N. Jalili, "Non-linear vibrations and frequency response analysis of piezoelectrically driven microcantilevers," *International Journal of Non-Linear Mechanics*, vol. 42, no. 4, pp. 577-587, 2007.

[13] A.B. Mathur, A.M. Collinsworth, W.M. Reichert, W.E. Kraus, and G.A. Truskey, "Endothelial, cardiac muscle and skeletal muscle exhibit different viscous and elastic properties as determined by atomic force microscopy," *Journal of Biomechanics*, vol. 34, no. 12, pp. 1545-1553, 2001.

[14] M. Nguyen, S. Kim, T.T. Tran, Z.Q. Xu, M. Kianinia, M. Toth, and A. Aharonovic, "Nanoassembly of quantum emitters in hexagonal boron nitride and gold nanospheres," *Nanoscale*, vol. 10, no. 5, pp. 2267-2274, 2018.

[15] Y. Shen, M. Nakajima, M.R. Ahmad, S. Kojima, M. Homma, and T. Fukuda, "Effect of ambient humidity on the strength of the adhesion force of single yeast cell inside environmental-SEM," *Ultramicroscopy*, vol. 111, no. 8, pp. 1176-1183, 2011.

[16] A. Tafazzoli, M. Sitti, "Dynamic behavior and simulation of nanoparticle sliding during nanoprobe-based positioning," In *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition*, vol. 47063, USA, (2004).

[17] A. Tafazzoli, Ch. Pawashe, and M. Sitti, "Atomic force microscope based two-dimensional assemblyof micro/nanoparticles," *The 6th IEEE International Symposium on Assembly and Task Planning: From Nano to Macro Assembly and Manufacturing (ISATP)*, Canada, (2005).

[18] Y. Tatara, "On compression of rubber elastic sphere over a large range of displacements—part 1: theoretical study," *Journal Engineering Mater. Technology*, vol. 113, no. 3, pp. 285-291, 1991.

[19] Y. Wang, Y. Shen, B. Li, Sh. Wang, J. Zhang, Y. Zhang, and J. Hu, "Nanomanipulation of Individual DNA Molecules Covered by Single-Layered Reduced Graphene Oxide Sheets on a Solid Substrate," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 122, no. 2, pp. 612-617, 2017.

[20] Y. Wang, Ch. Xu, N. Jiang, L. Zheng, J. Zeng, C. Qiu, H. Yang, and S. Xie, "Quantitative analysis of the cell-surface roughness and viscoelasticity for breast cancer cells discrimination using atomic force microscopy," *Scanning*, vol. 38, no. 6, pp. 558-563, 2016.

[21] A. Zarepour, M. Rafieenia, "Design, synthesis, characterization and bioactivity evaluation of polyglycerol-grafted Fe3O4 nanoparticles," *Cellular and Molecular Researches*, vol. 29, no. 1, pp. 80-91, 2016.

[22] M.H. Korayem, H. Badkoobehhezaveh, and M. Taheri, "Experimental Determination of HT29 Cancerous Cell Surface Roughness by Atomic Force Microscopy to be Applied in Nanomanipulation," Journal Of Applied and Computational Sciences in Mechanics, vol. 28, no. 1, pp. 111-122, 2017.

[23] M. Kharazmi, M. Zakeri, J. Faraji, and K. Osouli, "Modelling of Atomic Force Microscopic Nano Robot's Friction Force on Rough Surfaces," *9th International Conference on Nanotechnology*, Turkey, September 6-7,(2018).

[24] S.V. Kontomaris, A. Stylianou, A. Georgakopoulos, and A. Malamou, "3D AFM Nanomechanical Characterization of Biological Materials," *Nanomaterials*, vol. 13, no. 3, pp. 395, 2023.

[25] Y.M. Efremov, T. Okajima, and A. Raman, "Measuring viscoelasticity of soft biological samples using atomic force microscopy," *Soft matter journal*, vol. 16, no. 1, pp. 64-81, 2020.

[26] M. Taheri, "Investigation of the Effect of Different Friction Models On Experimental Extraction of 3D Nanomanipulation Force and Critical Time of Colon Cancer Tissue," *Amirkabir Journal of Mechanical Engineering*, vol. 54, no. 4, pp. 791-804, 2022. (In Persian)

[27] M. Taheri, "Investigation of New Friction Models in Two-Dimensional Manipulation of Gastric Cancer Tissue," *Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics*, 2022. (In Persian)

[28] P. Heidari, M. Salehi, B. Ruhani, V. Purcar, and S. Căprărescu, "Influence of Thin Film Deposition on AFM Cantilever Tips in Adhesion and Young's Modulus of MEMS Surfaces," *Materials*, vol. 15, no. 6, pp. 2102, 2022.

[29] F. Fereiduni, M. Taheri, and M. Modabberifar, "Investigation of the effect of different parameters on force in the second phase of two-dimensional nanomanipulation," *Iranian Journal of Manufacturing Engineering*, vol. 8, no. 2, pp. 23-31, 2021. (In Persian)

[30] M.H. Korayem, M. Taheri, H. Khaksar, and S.H. Bathaee, "Using Micro/Nano Scale Contact Models in 3D Manipulation of Deformation of Au Particles Under Angular Effect," *Iranian Journal of Manufacturing Engineering*, vol. 7, no. 5, pp. 33-43, 2020. (In Persian)